



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Covid-19 νόσος: χορήγηση πλάσματος, αντισωμάτων, κορτικοστεροειδών, πότε και πώς?

---

**Ελένη Ε. Μάγαιρα**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας-Παθολογίας  
1η Κλινική Εντατικής Θεραπείας,  
Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», Αθήνα  
e-mail: [elmagira@yahoo.com](mailto:elmagira@yahoo.com)

Λέξεις-Κλειδιά: COVID-19, μονοκλωνικά αντισώματα, κορτικοστεροειδή



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

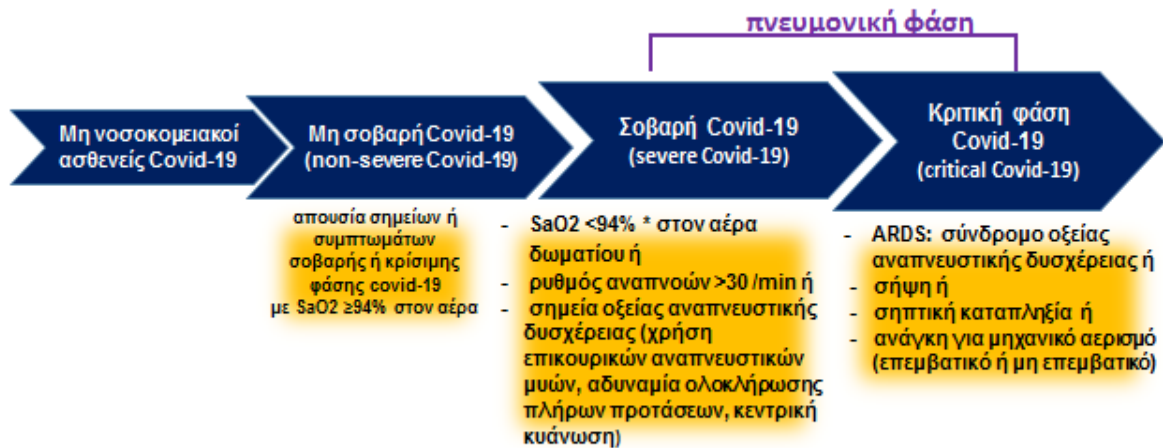
## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Covid-19 (coronavirus disease-2019) προκαλείται από τον ιό SARS-COV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) και δύναται να εκδηλώνεται πολυσυστηματικά με τουλάχιστον διφασική προσβολή. Κατά την 1<sup>η</sup> φάση (συνήθως την πρώτη εβδομάδα από τη τεκμηρίωση της Covid-19) οι ασθενείς εμφανίζουν κυρίως συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό με συνοδό καταβολή και δεν απαιτείται ειδική φαρμακευτική αντιμετώπιση. Υποσύνολο από αυτούς τους ασθενείς (κύρια, αλλά όχι αποκλειστικά, άτομα με συννοσηρότητες) ενδέχεται να μεταπέσουν στην 2<sup>η</sup>, την πνευμονική φάση όπου προεξάρχει η σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια φτάνοντας έως και το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο του ενήλικα (**πίνακας 2,3**). Μέχρις ότου ένα μεγάλο τμήμα του πληθυσμού, ανά τον κόσμο, αποκτήσει ανοσία, είτε μέσω ενός εμβολίου είτε μέσω φυσικής ανοσίας, είναι αναγκαίες άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις έναντι της Covid-19 λοίμωξης πέραν των αναγκαίων μέτρων πρόληψης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, το πλάσμα από αναρρώσαντες και η κορτιζονοθεραπεία είναι κάποιες θεραπείες που επί του παρόντος συστήνονται.

## ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΗΣ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ

### ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Προκειμένου να γίνει αντιληπτή η κατάλληλη χρονική στιγμή της έως τώρα συνιστώμενης αγωγής για την λοίμωξη Covid-19, είναι σημαντική η διαστρωμάτωση της νόσου ανάλογα με την αναπνευστική βαρύτητα του αρρώστου. Ο παρακάτω πίνακας (**πίνακας 1**), διαχωρίζει την νόσο στη μη σοβαρή, στην σοβαρή και στην κριτική φάση της Covid-19 λοίμωξης.

**Ασθενείς (ενήλικες) με επιβεβαιωμένη λοίμωξη Covid-19**

\*SaO2<94% : κορεσμός αρτηριακού αίματος <94% για τον ορισμό του σοβαρού covid-19 είναι αυθαίρετος, και ενδέχεται να είναι φυσιολογικός για έναν δεδομένο ασθενή με χρόνια πνευμονοπάθεια. Ομοίως, ένας κορεσμός > 90-94% μπορεί να είναι πρώιμο σημάδι σοβαρής νόσου, εάν ο ασθενής παρουσιάζει χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών (στερνοκλειδομαστοειδή) καθώς και τους μύες του κοιλιακού τοιχώματος

**Πίνακας 1. Διαστρωμάτωση της Covid-19 νόσου επί της αναπνευστικής βαρύτητας του αρρώστου**

Η χορήγηση ή όχι, της κορτιζόνης, του πλάσματος από αναρρώσαντες καθώς και των μονοκλωνικών αντισωμάτων συνδέεται στενά με τη αναπνευστική βαρύτητα του αρρώστου όπως παρουσιάζεται παρακάτω.

**A. ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ**

Η μελέτη RECOVERY ήταν η πρώτη που ανέφερε ότι η χρήση δεξαμεθαζόνης μείωσε τη θνητότητα 28 ημερών σε ασθενείς που χρειάζονταν θεραπεία με οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό. Ενώ, μετα-ανάλυση επτά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξε ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνητότητα σε όλες τις αιτίες θανάτου των 28 ημερών (1,2,3).

Σε περίπτωση έλλειψης διαθεσιμότητας της δεξαμεθαζόνης χορηγείται το ισοδύναμο κορτικοστεροειδές (**πίνακας 2**). Επίσης, η χρήση της υδροκορτιζόνης (σε δόση 50 mg q 6 ώρες), συνίσταται αντί της δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με Covid-19 με παράλληλη εμφάνιση ανθεκτικής καταπληξίας.



ΕΕΙ

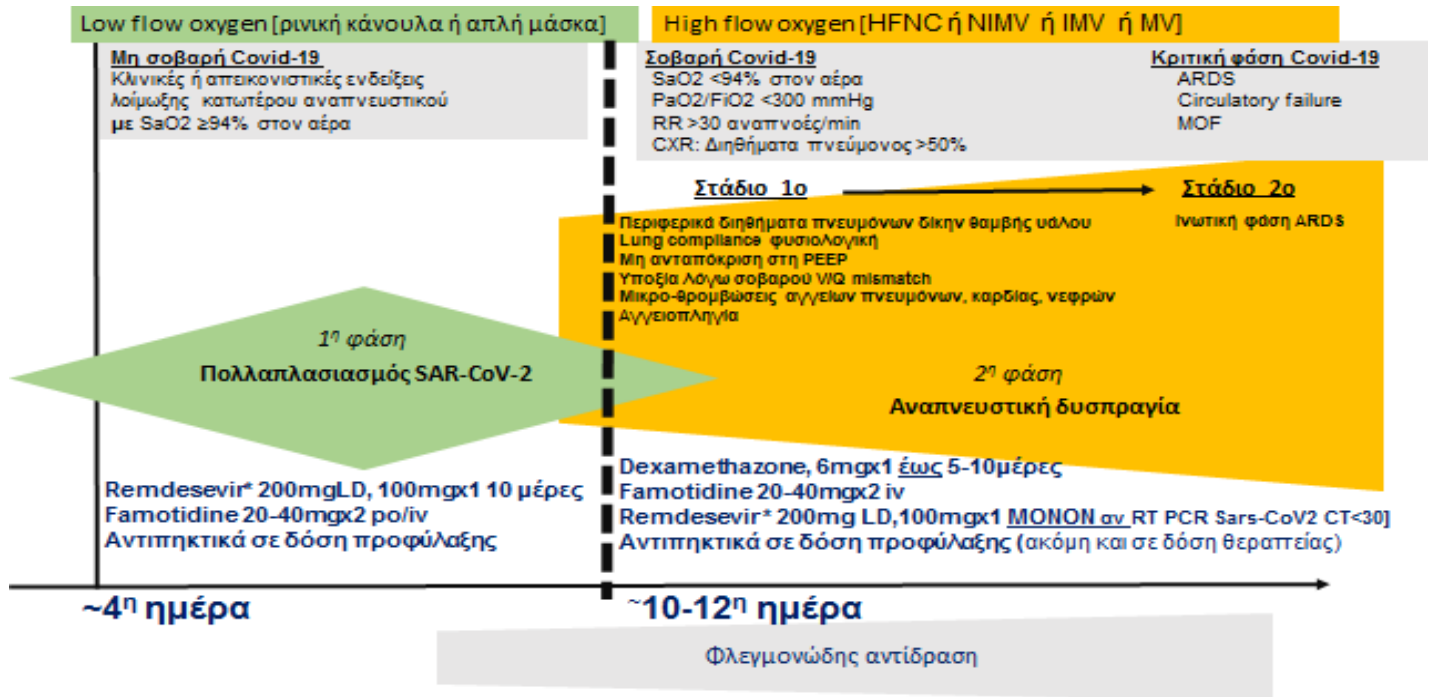
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

### Steroid Conversion Chart

Dexamethasone	Hydrocortisone	Methylprednisolone	Prednisone
0.75 mg	20 mg	4 mg	5 mg
<b>6 mg</b>	160 mg	32 mg	40 mg
7.5 mg	<b>200 mg</b>	40 mg	50 mg
10 mg	266.7 mg	53.3 mg	66.7 mg
20 mg	533.3 mg	106.7 mg	133.3 mg

### Πίνακας 2. Ισοδύναμη αντιστοιχία κορτικοστεροειδών

Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης έχει θέση μόνον στην σοβαρή και στην κριτική φάση της Covid-19 λοίμωξης σε αντιδιαστολή με την μη σοβαρή Covid-19 νόσο όπου η χρήση της κορτιζονοθεραπείας αποτελεί αντένδειξη. Ο **πίνακας 3**, δείχνει ότι κατά την αρχική φάση, συνήθως τις πρώτες 8-12 μέρες που χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό του ιού, συνήθως δεν συνυπάρχει αναπνευστική δυσχέρεια και η κορτιζονοθεραπεία αντενδείκνυται. Ο άρρωστος χρήζει χορήγησης χαμηλής ροής οξυγόνου (ρινική κάνουλα ή απλή μάσκα). Ακολούθως, μετά την πάροδο των ημερών αυτών, και ανάλογα (αλλά όχι αποκλειστικά) με τους παράγοντες κινδύνου [π.χ. ηλικία > 65, χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα, ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση, αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, υψηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI>40), βαριές νευρολογικές/νευρομυϊκές παθήσεις, χρόνια αναπνευστικά νοσήματα μέτριου προς σοβαρού βαθμού, χρόνια ηπατική ανεπάρκεια (κίρρωση), σοβαρή ανοσοκαταστολή (συγγενή ή επίκτητη), μεταμοσχευμένοι που λαμβάνουν 2 ή περισσότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, HIV ασθενείς με CD4≤200/μL] ενδέχεται ο ασθενής να μεταπέσει στην πνευμονική φάση με συνοδό ανάγκη υψηλής ροής οξυγόνου (μάσκα ventouri, ρινική κάνουλα υψηλών ροών, μηχανικός ή μη επεμβατικός αερισμός).



Πίνακας 3. 1η φάση της Covid-19 νόσου: πολλαπλασιασμός του ιού (πράσινο χρώμα) συνήθως SaO<sub>2</sub> ≥94% στον αέρα ή με χρήση ρινικής κάνουλας χαμηλής ροής όπου δεν υφίσταται ένδειξη για χορήγηση κορτιζονοθεραπείας. 2η φάση της αναπνευστικής ανεπάρκειας (κίτρινο χρώμα): χρήση υψηλής ροής οξυγόνου ενδείξη κορτιζονοθεραπείας. Συντμήσεις; LD, loading dose; NIMV, non-invasive mechanical ventilation; IMV, invasive mechanical ventilation; MV, mask ventouri; RR, respiratory rate; CXR chest-X-ray; MOF, multiorgan dysfunction; ARDS acute respiratory distress syndrome; CT, cycle threshold; RT PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; \*ΠΡΟΣΟΧΗ στην χορήγηση του remdesivir σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (άθροισμα της cyclodextrin) στάθμιση «όφελος – κίνδυνος» όταν GFR<30. Επιπλέον το μέγεθος του κλινικού κέρδους από τη χρήση του remdesivir είναι ελλιπώς τεκμηριωμένο με ενδιαμέσης βαρύτητας σύσταση.

## B. ΠΛΑΣΜΑ ΑΠΟ ΑΝΑΡΡΩΣΑΝΤΕΣ (convalescent plasma)

Η στρατηγική της παθητικής ανοσοθεραπείας, όπως το πλάσμα από αναρρώσαντες (ΠΑ) αποτελεί πειραματική ή παρηγορική θεραπεία (last resort) στη Covid-19 νόσο. Συνολικά, μελέτες παρατήρησης καταγράφουν τόσο όφελος όσο και κανένα όφελος, όταν το ΠΑ χρησιμοποιείται σε νοσοκομειακούς ασθενείς με Covid-19 νόσο. Επομένως, είναι άγνωστο εάν το ΠΑ είναι ευεργετικό για ασθενείς που νοσηλεύονται με Covid-19. Αυτή η ερώτηση περιπλέκεται περαιτέρω από την έλλειψη γνώσεων σχετικά με τον τίτλο του αντισώματος που πρέπει να χορηγηθεί. Πολλές δημοσιευμένες μελέτες μέχρι σήμερα δεν μέτρησαν τους τίτλους αντισωμάτων πλάσματος δότη πριν από τη χρήση (4).



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η αρχή της χρήσης του ΠΑ είναι ότι, το πλάσμα ατόμων που αναρρώνουν από μία ασθένεια, μπορεί να περιέχει υψηλά επίπεδα πολυκλωνικών, ειδικών παθογόνων αντισωμάτων τα οποία μπορούν να προσδώσουν παθητική ανοσία στους λήπτες. Σε ιογενείς νόσους πιστεύεται ότι δρουν κυρίως με εξουδετέρωση των ιογενών σωματιδίων (4).

Τα αντισώματα IgM ορού και IgA εμφανίζονται σε ασθενείς με Covid-19 μόλις 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η IgG μπορεί να ανιχνευθεί την ημέρα 14. Οι IgGs ανιχνεύονται γενικά μετά από 20 ημέρες.

### **Κατάλληλος δότης για ΠΑ θεωρείται αυτός που έχει:**

#### **A. Απόδειξη της Covid-19 λοίμωξης**

- είτε με την δοκιμασία της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) από ρινοφαρυγγικό δείγμα,
- είτε με θετική ορολογική δοκιμασία για αντισώματα SARS-CoV-2 μετά την ανάρρωση, **και**

#### **B. Λύση των συμπτωμάτων από την Covid-19**

- 14 - 27 ημέρες με αρνητικά αποτελέσματα PCR Covid-19 ή
- 28+ ημέρες: δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος [τονίζεται ότι η ιογενής φορεία (viral shedding) σε Covid-19 επιζήσαντες μπορεί να διαρκέσει έως και 37 ημέρες.

Με βάση μελέτες της κινητικής αντισωμάτων ο βέλτιστος χρόνος για δωρεά ΠΑ φαίνεται να είναι περίπου 4 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ηλικιωμένοι, άνδρες ασθενείς με πιο σοβαρή ασθένεια φαίνεται να αναπτύσσουν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων από εκείνους με ελάχιστα συμπτώματα και μπορεί να είναι πιο κατάλληλοι δότες.

### **Τί ισχύει για τις ενδείξεις χορήγησης του ΠΑ**

1. στην Ελλάδα, η χρήση του ΠΑ είναι μόνον σε ερευνητικά πλαίσια με την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς
2. δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα είτε υπέρ είτε κατά της χρήσης ΠΑ Covid-19 για τη θεραπεία της Covid-19 λοίμωξης



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

3. πιθανό όφελος μετά την χορήγηση ΠΑ Covid-19 ενδέχεται να προκύπτει στην κάθαρση του ιού και στη βελτίωση της οξυγόνωσης, και επομένως
4. το μεγαλύτερο όφελος ίσως προκύπτει εάν υψηλοί τίτλοι εξουδετερωτικών αντισωμάτων του ΠΑ Covid-19 χορηγείται πρώιμα σε ασθενείς χωρίς προχωρημένη αναπνευστική ανεπάρκεια που να απαιτεί μηχανικό αερισμό. Το FDA προτείνει ότι οι τίτλοι αντισωμάτων εξουδετέρωσης ιού θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 1: 160, αλλά οι τίτλοι 1:80 θεωρούνται αποδεκτοί εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική μονάδα πλάσματος μετάγγισης.

### **Κύριες αντενδείξεις για τη θεραπεία με ΠΑ**

---

1. αλλεργία στην πρωτεΐνη του πλάσματος ή στο κιτρικό νάτριο
2. επιλεκτική ανεπάρκεια IgA (<70 mg/dl σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 4$  ετών)
3. θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες τις τελευταίες 30 ημέρες (λόγω κινδύνου εμφάνισης serum sickness)
4. ταυτόχρονες ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις, θρόμβωση, κακή συμμόρφωση, βραχύ προσδόκιμο ζωής
5. εγκυμοσύνη ή θηλασμός

### **Παρενέργειες κατόπιν χορήγησης του ΠΑ**

---

1. λοιμώξεις που μεταδίδονται με μετάγγιση (π.χ. HIV, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C)
2. αλλεργικές αντιδράσεις, εμπύρετες μη αιμολυτικές αντιδράσεις
3. οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση
4. κυκλοφοριακή υπερφόρτωση που σχετίζεται με τη μετάγγιση
5. έχουν επίσης περιγραφεί υποθερμία και πορφύρα



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## Γ. ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (mAbs)

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) SARS-CoV-2 είναι πειραματικές θεραπείες της Covid-19 που έλαβαν άδεια έκτακτης ανάγκης (EUA-emergency use authorization) από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA- Food and Drug Administration) της Αμερικής. Μονοκλωνικά, σημαίνει ότι όλα τα αντισώματα είναι τα ίδια και αναγνωρίζουν μόνον τον SARS-CoV-2 ιό. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν το όφελος των mAbs SARS-CoV-2 είναι λιγοστά και δεν υπάρχουν στοιχεία για μείωση της θνητότητας. Για να είναι αποτελεσματικά, πρέπει να χορηγούνται νωρίς, ώστε η πρωτεΐνη S του εξωτερικού περιβλήματος του ιού να συνδεθεί με αυτό το αντίσωμα και να αποτρέψει την εξέλιξη της λοίμωξης. Παρασκευάζονται εντός των ωθηθικών κυττάρων του hamster αφού στη συνέχεια εκχυλιστούν και καθαριστούν. Η άδεια χρήσης δόθηκε σε δύο θεραπείες μονοκλωνικών αντισωμάτων για την Covid-19 το bamlanivimab και έναν συνδυασμό δύο mAbs, το casirivimab και το imdevimab, που ονομάζεται ως συνδυασμός REGEN-COV2. Ο στόχος της χορήγησής τους συνήθως εντός 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην πρόληψη-αποφυγή της νοσηλείας του θετικού στον SARS-CoV-2 ατόμου και φαίνεται να μειώνουν τις εισαγωγές στο νοσοκομείο κατά 55% έως 70% έναντι αυτών που έλαβαν placebo. Μόλις εντοπιστεί ένας κατάλληλος ασθενής, τα mAbs χορηγούνται επί μία ώρα ενδοφλέβια και τουλάχιστον μία επιπλέον ώρα παρακολούθησης, για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (5,6).

### Αντενδείξεις χορήγησης των mAbs:

1. ηλικία < 18 ετών
2. ασθενής που ήδη νοσηλεύεται λόγω της Covid-19 νόσου  
ασθενής που ήδη λαμβάνει θεραπεία οξυγόνου λόγω της Covid-19 νόσου, ή που έχει SpO<sub>2</sub> ≤94% ή PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <300 λόγω Covid-19, ή απαιτούν αυξημένο συμπληρωματικό οξυγόνο λόγω του Covid-19 σε ασθενείς με χρόνια συμπληρωματικό οξυγόνο
3. Ιστορικό θετικού αντισώματος για το SARS-CoV-2
4. Βάρος < 40 kg
5. Άρνηση συγκατάθεσης στη χορήγηση των mAbs





ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

### Σημείωση:

Τα mAbs SARS-CoV-2, μπορεί να σχετίζονται με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα όταν χορηγούνται σε νοσοκομειακούς ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο υψηλής ροής ή μηχανικό αερισμό λόγω της Covid-19.

Τα mAbs SARS-CoV-2 ενδέχεται να είναι χρήσιμα στους ηλικιωμένους, στα μικρά παιδιά και στους ανοσοκατεσταλμένους ανθρώπους για τους οποίους τα εμβόλια είτε δεν έχουν ένδειξη είτε μπορεί να είναι επικίνδυνα.

### **Αλγόριθμος διαχείρισης μη νοσοκομειακών ασθενών με ήπια-μέτρια Covid-19 νόσο για πιθανή χορήγηση των εγκεκριμένων επί του παρόντος mAbs Bamlanivimab, Casirivimab / imdevimab (Regeneron)]**

Ο ασθενής πρέπει να πληροί **τα 4 παρακάτω κριτήρια:**

1. Τεκμηριωμένη λοίμωξη Covid-19 με PCR ή με Antigen testing **και**
2.  $\leq 10$  ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων **και**
3.  $\geq 18$  ετών **και**
4. Βάρος  $\geq 40$ kgs

**και τουλάχιστον έναν (1)** από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου εξέλιξης της νόσου:

- Δείκτης μάζας σώματος  $\geq 35$
- Διαβήτης τύπου 2 με την πιο πρόσφατη αιμοσφαιρίνη A1c  $\geq 9.0$  και / ή άλλες ενδείξεις χρόνιου φτωχού γλυκαιμικού ελέγχου όπως ο διαβητικός αμφιβληστροειδοπάθεια και διαβητική νευροπάθεια
- Χρόνια νεφρική νόσος στάδιο IV ή V (ρυθμός σπειραματικής διήθησης  $< 30$  ml / min /  $1,73m^2$  και / ή αιμοκάθαρση)
- Ανοσοκαταστολή, δηλαδή



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

*Ανοσοκατασταλτική κατάσταση:* ενεργός αιματολογική κακοήθεια, μεταστατικός καρκίνος, ασπληνία ή λειτουργική ασπληνία (π.χ. δρεπάνο-κυτταρική νόσος), HIV με αριθμό CD4 <200 ή άλλη συγγενής ή επίκτητη ανεπάρκεια χυμικής ή κυτταρικής ανοσίας ή

*Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα:* πρεδνιζόνη  $\geq 2$  mg / kg / ημέρα ή

$\geq 20$  mg / ημέρα ή ισοδύναμη δόση άλλων κορτικοστεροειδών για > 14

ημέρες ή / και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως χημειοθεραπεία εντός των τελευταίων 3 μηνών, αναστολέας καλσινευρίνης, αντιπολλαπλασιαστικός παράγοντας, αναστολέας mTor, παράγοντας νέκρωσης όγκων αναστολέας άλφα ή αντίσωμα αντι-B-κυττάρων

- Ηλικία  $\geq 65$

- Ηλικία  $\geq 55$  με **τουλάχιστον ένα** από τα ακόλουθα:

1. Καρδιακή νόσος που ορίζεται ως καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένη εξώθηση κλάσμα με κλάσμα εξώθησης <40%,
2. Πνευμονική υπέρταση,
3. Προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου βάσει ιστορικού ή παθολογικά κύματα Q
4. Προηγούμενα διαδερμικά στεφανιαία παρέμβαση και / ή προγενέστερο μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας
5. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
6. Μέτρια-επίμονο ή σοβαρό-επίμονο άσθμα
7. Άλλες πνευμονικές παθήσεις που επηρεάζουν την καθημερινή δραστηριότητα
8. Ενεργός καρκίνος του πνεύμονα

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
2. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316.
3. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020.
4. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1475-1483.
5. An EUA for Bamlanivimab—A Monoclonal Antibody for COVID-19. *JAMA*. Published online December 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.24415
6. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al; Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17: NEJMoa2035002.